·论著·

肺结核患者氟喹诺酮类耐药影响因素预测模型的构建与验证：基于 LASSO-Logistic 回归模型

秦娅莉[1]，陈静[1，2*]，李军[1]，王明栋[3]，欧维正[3]，邱继瑶[2]，彭燕清[2]

1.561113 贵州省贵阳市，贵州医科大学公共卫生与健康学院 环境污染与疾病监控教育部重点实验室
2.550003 贵州省贵阳市公共卫生救治中心结核科
3.550003 贵州省贵阳市公共卫生救治中心检验科
*通信作者：陈静，主任医师；E-mail：chenjingfk@sina.cn

【摘要】 **背景** 利福平耐药/耐多药结核病（RR/MDR-TB）治疗困难，治愈率低，且传染性强，氟喹诺酮类（FQs）作为治疗 RR/MDR-TB 的核心药物，耐药趋势严峻，对 FQs 影响因素分析有助于提高 RR/MDR-TB 的治愈率，并控制准广泛耐药（pre-XDR）和广泛耐药结核病（XDR）的发生。**目的** 分析住院肺结核患者 FQs 耐药情况及影响因素，构建 FQs 耐药危险因素的列线图（Nomogram）预测模型并进行验证。**方法** 回顾性选取于 2021 年 1 月—2022 年 2 月在贵阳市公共卫生救治中心住院且有药物敏感试验结果的 583 例肺结核患者为研究对象。根据患者治疗史将 583 例肺结核患者分为初治组（296 例）和复治组（287 例）；根据患者 FQs 耐药情况将 583 例肺结核患者分为 FQs 耐药组（63 例）和 FQs 敏感组（520 例）。分析 583 例患者对 13 种抗结核药物总耐药分布情况，比较 FQs 耐药组与 FQs 敏感组肺结核患者的基线特征。采用 LASSO 回归模型筛选特征变量后，行多因素 Logistic 回归分析 FQs 耐药的独立危险因素，并构建 Nomogram 预测模型；采用受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）、校准曲线对其进行验证。**结果** 583 例患者中 FQs 敏感为 520 例，耐药 63 例，耐药率为 10.81%，仅次于一线抗结核药异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇总耐药率（36.36%、32.76%、21.61%、12.86%）。复治组患者利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、利福平耐药（RR）、耐多药（MDR）、pre-XDR 耐药率高于初治组（$P<0.05$）。FQs 耐药组患者少数民族、复治、艾滋病、吸毒史、空洞、咯血、不规则抗痨史、MDR 占比高于 FQs 敏感组，（$P<0.05$）。LASSO 回归筛选出 6 个变量：民族、治疗史、艾滋病、吸毒史、咯血、MDR；多因素 logistic 回归分析结果显示，少数民族（$OR=2.313$，95%$CI=1.153$~4.640，$P=0.018$）、复治（$OR=1.892$，95%$CI=1.005$~3.560，$P=0.048$）、咯血（$OR=1.941$，95%$CI=1.087$~3.465，$P=0.025$）、MDR（$OR=3.342$，95%$CI=2.398$~7.862，$P<0.001$）是肺结核患者 FQs 耐药的独立危险因素；Logistic 回归方程 Logit（P）=-3.571+0.838×民族+0.638×治疗史+0.663×咯血+1.468×MDR，基于此构建风险 Nomogram 预测模型，AUC 为 0.796（95%$CI=0.717$~0.876），Bootstrap 法验证平均绝对误差为 0.015，通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验，预测模型有较好的校准能力（$\chi^2=3.426$，$P=0.489>0.05$）。**结论** 肺结核患者 FQs 耐药率较高，少数民族、复治、咯血、MDR 是肺结核患者 FQs 耐药的独立危险因素，构建 Nomogram 预测模型对于肺结核患者 FQs 耐药具有较好的预测价值，能够为临床诊断耐药结核病及为 RR/MDR-TB 制订合理治疗方案提供新思路。

【关键词】 结核，肺；氟喹诺酮类；结核分枝杆菌；药物敏感试验；广泛耐药结核；耐多药结核；危险因素；列线图

【中图分类号】 R 521 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0909

Construction and Validation of a Predictive Model of Influencing Factors for Fluoroquinolone Resistance in Patients with Pulmonary Tuberculosis: Based on the LASSO-Logistic Regression Model

QIN Yali[1], *CHEN Jing*[1，2*], *LI Jun*[1], *WANG Mingdong*[3], *OU Weizheng*[3], *QIU Jiyao*[2], *PENG Yanqing*[2]

基金项目：“十三五”国家重大新药创制项目（2017ZX09304009）；贵阳市科技计划项目（筑科合同［2018］1-47 号）

引用本文：秦娅莉，陈静，李军，等. 肺结核患者氟喹诺酮类耐药影响因素预测模型的构建与验证：基于 LASSO-Logistic 回归模型［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0909.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

QIN Y L，CHEN J，LI J，et al. Construction and validation of a predictive model of influencing factors for fluoroquinolone resistance in patients with pulmonary tuberculosis：based on the LASSO-Logistic regression model［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.



1.School of Public Health, the Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control, Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China
2.Department of Tuberculosis, Guiyang Public Health Clinical Center, Guiyang 550003, China
3.Department of Laboratory, Guiyang Public Health Clinical Center, Guiyang 550003, China
*Coresoponding author: CHEN Jing, Chief physician; E-mail: chenjingfk@sina.cn

【Abstract】 **Background** Rifampicin-resistant/multidrug-resistant tuberculosis (RR/MDR-TB) is featured by challenges in the treatment, low cure rate, and high infectivity. Fluoroquinolones (FQs), as the core drugs for the treatment of RR/MDR-TB, have a severe trend of resistance. Analyzing influencing factors for FQs can help to increase the cure rate of RR/MDR-TB and to control the occurrence of the pre-extensive drug resistance (pre-XDR) and extensive drug resistance (XDR). **Objective** To analyze the drug resistance of FQs in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis and the influencing factors, and to construct and validate a Nomogram prediction model for the risk factors of drug resistance of FQs. **Methods** A total of 583 patients with pulmonary tuberculosis who were hospitalized in Guiyang Public Health Clinical Center from January 2021 to February 2022 and tested for drug sensitivity were retrospectively selected as study subjects. They were divided into the initial treatment group (296 patients) and the retreatment group (287 patients) according to the history of previous treatment. Moreover, they were divided into the FQs-resistant group (63 patients) and FQs-sensitive group (520 patients) according to their FQs-resistance status. The distribution of total resistance to 13 antituberculosis drugs in 583 patients was analyzed, and the baseline characteristics of patients in the FQs-resistant group and FQs-sensitive group were compared. After screening the characteristic variables using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression model, multivariate Logistic regression was performed to analyze the independent risk factors for the resistance of FQs. A Nomogram prediction model was constructed, and its performance was validated by calculating the area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC), and plotting the calibration curve. **Results** Among 583 patients, 520 cases were sensitive to FQs and 63 cases were resistant (resistance rate of 10.81%). The resistance rate of FQs was secondary to the total resistance rate of first-line antituberculosis drugs, including the isoniazid (36.36%), rifampicin (32.76%), streptomycin (21.61%), and ethambutol (12.86%). The resistance rates of rifampicin, isoniazid, ethambutol, streptomycin, levofloxacin, moxifloxacin and rifampicin resistance (RR), multidrug resistance (MDR), and pre-XDR were significantly higher in patients of the retreatment group than those of the initial treatment group ($P<0.05$). The proportions of patients with ethnic minorities, retreatment, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), history of drug abuse, cavitation, hemoptysis, history of irregular anti-TB and MDR were significantly higher in the FQs-resistance group than those of the FQs-sensitive group ($P<0.05$). Through LASSO regression, six variables of ethnicity, treatment history, AIDS, drug abuse history, hemoptysis, and MDR were screened out as influencing factors. Multivariate Logistic regression analysis showed that ethnicity ($OR=2.313$, 95% CI=1.153-4.640, $P=0.018$), retreatment ($OR=1.892$, 95%$CI=1.005-3.560$, $P=0.048$), hemoptysis ($OR=1.941$, 95%$CI=1.087-3.465$, $P=0.025$), and MDR ($OR=3.342$, 95% CI=2.398-7.862, $P<0.001$) were the independent risk factors for FQs resistance in patients with pulmonary tuberculosis. Logistic regression equation Logit (P) =-3.571+0.838×ethnicity+0.638×treatment history+0.663×hemoptysis+1.468×MDR. Based on which a risk Nomogram prediction model was constructed with an AUC of 0.796 (95%$CI=0.717-0.876$). The Bootstrap method validated the mean absolute error of 0.015, and the predictive model had good calibration ability by the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2=3.426$, $P=0.489$). **Conclusion** Our findings suggest a high resistant rate of FQs in patients with pulmonary tuberculosis. Ethnic minorities, retreatment, hemoptysis, and MDR are independent risk factors for FQs resistance in patients. The constructed Nomogram prediction model has a good predictive value for FQs resistance in patients with pulmonary tuberculosis. Our study offers new insights into the clinical diagnosis of drug-resistant tuberculosis and the development of rational treatment regimens for RR/MDR-TB.

【Key words】 Tuberculosis, pulmonary; Fluoroquinolones; Mycobacterium tuberculosis; Drug susceptibility testing; Extensively drug-resistant tuberculosis; Multidrug-resistant tuberculosis; Risk factors; Nomograms

耐药结核病仍然是全球结核病控制工作所面临的严峻问题。WHO 报道 2022 年全球约有 41 万人罹患利福平耐药 / 耐多药结核病（RR/MDR-TB），但仅有 43% 的患者得以确诊而纳入治疗。RR/MDR-TB 治疗困难，治愈率低，且传染性强，疗程相对敏感结核病要长[1-2]。

氟喹诺酮类（FQs）中左氧氟沙星和莫西沙星是治疗 RR/MDR-TB 首选的核心药物，主要抑制结核分枝杆菌（MTB）DNA 解旋酶 A 亚单位，阻止 DNA 复制与转录，从而达到杀灭 MTB 的作用[3]。FQs 作为新一代广谱抗菌药，对革兰阳性、阴性菌也有抗菌作用，近年来 FQs

被广泛用于临床抗感染治疗中，导致 FQs 耐药性增加致使 RR/MDR-TB 治疗复杂。若在耐多药（MDR）基础上 MTB 对 FQs 耐药，就会成为准广泛耐药（pre-XDR），甚至广泛耐药（XDR），治疗更困难更复杂[4]。目前耐药结核病诊断主要依靠表型药物敏感试验和基因型检测；表型药物敏感试验仍是耐药结核病诊断金标准，但耗时较长，易延误治疗。分子生物学检测主要包括 Xpert MTB/RIF、基因芯片技术和荧光 PCR 熔解曲线法，虽快速简便，但 Xpert MTB/RIF 只能检测利福平，基因芯片技术只能检测利福平和异烟肼，荧光 PCR 熔解曲线法除可检测利福平、异烟肼外，还可检测 FQs 耐药性，但由于试剂盒可能存在局限性、耐药机制复杂性、异质性耐药等原因，以及经济、医疗水平差异性，部分地区只能诊断 RR/MDR-TB，导致患者 FQs 耐药信息仍不能明确诊断。

近年来，诸多学者将列线图（Nomogram）预测模型应用于各项临床研究中，具有良好预测价值；尽管有学者报道 FQs 耐药的影响因素，但构建 Nomogram 预测模型的研究相对匮乏。本研究基于 LASSO 回归模型筛选特征变量，构建 FQs 耐药风险预测 Nomogram 模型并进行验证，与药敏试验相结合，可为临床准广泛耐药结核病（pre-XDR-TB）及 RR/MDR-TB 的诊断及治疗方案的合理制订提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2021 年 1 月—2022 年 2 月贵阳市公共卫生救治中心住院且有药物敏感试验结果的 583 例肺结核患者为研究对象。纳入标准：符合《肺结核诊断（WS+288-2017）》标准[5]，所有患者痰培养结果为阳性，且菌种鉴定为 MTB，患者临床分离株均进行传统表型药物敏感试验。排除标准：一般人口学资料、实验室检查资料、影像学资料不完整者。本研究经贵阳市公共卫生救治中心伦理委员会批准（20220322），因研究为回顾性研究，豁免研究对象知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集：从电子病历系统收集患者以下资料：包括年龄、性别、民族、吸烟史、饮酒史、结核接触史、粉尘接触史、初治复治情况、合并肺外结核情况、耐药情况、是否规则抗痨史、糖尿病、高血压、艾滋病、吸毒史、胸部 CT 是否合并空洞、症状伴咯血、发热等情况。

1.2.2 MTB 培养及菌种鉴定：将患者痰液或肺泡灌洗液标本加 1~2 倍体积 4%NaOH 处理，消化后的标本均匀接种于罗氏固体培养基斜面上，每周观察一次，发现有菌落生长则报告阳性，若 8 周末结束仍无细菌生长则报告阴性。分离的菌株接种于对硝基苯甲酸（PNB）/噻吩 -2 羟酸肼（TCH）培养基上，非 MTB 生长迅速，一周左右可见生长，生长缓慢的分枝杆菌 4 周报告结果。若 PNB 培养基上无菌落生长，TCH 培养基上有菌落生长，则为人型 MTB；PNB 和 TCH 培养基上均有菌落生长，则为非 MTB。实验操作严格按照《结核病实验检验规程》[6]执行。

1.2.3 传统表型药物敏感试验：采用微孔板法进行药物敏感试验，主要由药敏培养基和药敏测试板组成，药敏测试板提供不同种类及浓度的药物，将一定量的菌接种到培养液混匀后分装至药敏测试板培养，药物敏感性结果根据各含药孔、对照孔的生长判断。本研究收集了 4 种一线和 9 种二线结核药物药敏结果，药物浓度分别为：异烟肼 0.2 μg/mL、利福平 0.25 μg/mL、乙胺丁醇 2.5 μg/mL、链霉素 1.0 μg/mL、左氧氟沙星 1.0 μg/mL、莫西沙星 0.25 μg/mL、阿米卡星 1.0 μg/mL、卷曲霉素 2.5 μg/mL、卡那霉素 2.5 μg/mL、克拉霉素 4.0 μg/mL、丙硫异烟肼 10.0 μg/mL、对氨基水杨酸 2.0 μg/mL、氯法齐明 2.0 μg/mL。药物敏感试验检测步骤根据分枝杆菌药敏检测试剂盒（培养法）说明书进行。每批次的培养、菌种鉴定和药物敏感试验均以 MTB 标准菌株 H37Rv（ATCC25277）作为对照。

1.3 耐药结核病相关定义

利福平耐药结核病（RR-TB）：结核病患者感染的 MTB 对利福平耐药；耐多药结核病（MDR-TB）：结核病患者感染的 MTB 至少对异烟肼和利福平同时耐药；pre-XDR-TB：在 MDR 基础上同时对任意一种 FQs 耐药；广泛耐药结核病（XDR-TB）：在 MDR 基础上同时对任意一种 FQs 以及至少一种 A 组药物（贝达喹啉、利奈唑胺）耐药。

1.4 分组

根据患者治疗史将 583 例肺结核患者分为初治组（296 例）和复治组（287 例）。

根据患者 FQs 耐药（对左氧氟沙星和莫西沙星任意一种耐药）情况将 583 例肺结核患者分为 FQs 耐药组（63 例）和 FQs 敏感组（520 例）。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 4.3.0 进行统计学分析。计数资料以［例（%）］表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。以 7∶3 随机将数据分为训练组 408 例和验证组 175 例，采用 R 4.3.0 "glmnet" 包进行 LASSO 回归筛选变量，基于此构建肺结核患者 FQs 耐药影响因素的多因素 Logistic 回归模型，并利用 GraphPad Prism 8 绘制森林图，采用 R 4.3.0 "rms" 包构建 FQs 耐药风险 Nomogram 预测模型；采用受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）评估模型预测价值，Bootstrap 法进行验证，采用 Hosmer-Lemeshow 检验模型的拟合度。以

双侧检验水准 α=0.05，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 耐药分布情况

583 例肺结核患者中，初治患者 296 例（50.77%），复治患者 287 例（49.23%），13 种药物全部敏感为 297 例，传统药物敏感试验结果显示，在初复治肺结核患者中抗结核药物总耐药率顺位：异烟肼（36.36%）> 利福平（32.76%）> 链霉素（21.61%）> 乙胺丁醇（12.86%）> 莫西沙星（10.46%）> 左氧氟沙星（10.12%）> 克拉霉素（5.49%）> 卷曲霉素（3.40%）= 卡那霉素（3.40%）> 对氨基水杨酸（2.92%）> 氯法齐明（2.74%）> 阿米卡星（2.57%）> 丙硫异烟肼（0.34%）。FQs 耐药率为 10.81%，在复治患者 FQs 耐药率 16.03%（46/287）显著高于初治患者 5.74%（17/296）。RR 耐药率为 4.50%，MDR 耐药率为 21.27%，pre-XDR 耐药率为 5.83%，XDR 耐药率为 1.20%。

复治组肺结核患者利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素、左氧氟沙星、莫西沙星、RR、MDR、pre-XDR 耐药率高于初治组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；两组肺结核患者阿米卡星、卷曲霉素、卡那霉素、克拉霉素、丙硫异烟肼、对氨基水杨酸、氯法齐明、XDR 耐药率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.2 FQs 耐药组与 FQs 敏感组基线特征比较

583 例肺结核患者中男 394 例（67.58%）、女 189 例（32.42%），平均年龄为（48.5±17.8）岁；FQs 敏感患者 520 例（89.19%）、耐药患者 63 例（10.81%）。两组肺结核患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、结核接触史、粉尘接触史、糖尿病、高血压、合并肺外结核比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；FQs 耐药组肺结核患者少数民族、复治、艾滋病、吸毒史、空洞、咯血、不规则抗痨史、MDR 占比高于敏感组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 LASSO 回归模型进行 FQs 耐药影响因素筛选

基于文献支持、研究目标、数据可获得性选择了 20 个变量（年龄、性别、民族、吸烟史、饮酒史、结核接触史、粉尘接触史、治疗史、糖尿病、高血压、艾滋病、吸毒史、是否规则抗痨史、合并肺外结核、MDR、咳嗽咳痰、盗汗、发热、咯血、胸部 CT 伴空洞）纳入 LASSO 回归模型对特征变量进行筛选，通过 10 次折叠交叉验证来选择最佳 λ 值，当 λ 为 0.017 时，共筛选出最佳变量 6 个（民族、治疗史、艾滋病、吸毒史、咯血、MDR），见图 1A、1B。

2.4 肺结核患者 FQs 耐药影响因素的多因素 Logistic 回归分析

表 1 583 例肺结核患者对 13 种抗结核药物总耐药分布情况［例（%）］

Table 1 Distribution of total drug resistance to 13 anti-tuberculosis drugs in 583 patients with pulmonary tuberculosis

耐药情况	初治组（n=296）	复治组（n=287）	χ^2 值	P 值
抗结核药物				
利福平	55（18.58）	136（47.39）	54.888	<0.001
异烟肼	64（21.62）	148（47.39）	56.470	<0.001
乙胺丁醇	21（7.09）	54（18.82）	17.858	<0.001
链霉素	48（16.22）	78（27.18）	10.335	0.002
左氧氟沙星	17（5.74）	42（14.63）	12.663	0.001
莫西沙星	17（5.74）	44（15.33）	14.298	<0.001
阿米卡星	6（2.03）	9（3.14）	0.715	0.442
卷曲霉素	12（4.05）	8（2.79）	0.706	0.497
卡那霉素	8（2.70）	12（4.18）	0.961	0.369
克拉霉素	16（5.49）	16（5.41）	0.008	1.000
丙硫异烟肼	0	2（0.70）	—	0.242
对氨基水杨酸	6（2.03）	11（3.83）	1.678	0.225
氯法齐明	6（2.03）	10（3.48）	1.159	0.319
RR	8（2.69）	18（6.27）	4.356	0.037
MDR	41（13.8）	83（28.92）	19.758	<0.001
pre-XDR	5（1.68）	29（10.10）	18.790	<0.001
XDR	1（0.34）	6（2.09）	—	0.065

注：RR= 利福平耐药，MDR= 耐多药，pre-XDR= 准广泛耐药，XDR= 广泛耐药；—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 2 FQs 耐药组与 FQs 敏感组基线特征比较［例（%）］

Table 2 Comparison of baseline characteristics between the FQs-resistant group and the FQs-sensitive group

参数	FQs 敏感组（n=520）	FQs 耐药组（n=63）	χ^2 值	P 值
年龄			3.423	0.331
<18 岁	16（3.08）	0		
18~ 岁	140（26.92）	20（31.75）		
40~ 岁	208（40.00）	28（44.44）		
≥ 60 岁	156（30.00）	15（23.81）		
性别			0.477	0.490
男	349（67.11）	45（71.43）		
女	171（32.89）	18（28.57）		
民族			6.631	0.010
汉族	457（87.88）	48（76.19）		
其他	63（12.12）	15（23.81）		
吸烟史			0.987	0.321
否	249（47.88）	26（41.27）		
是	271（52.12）	37（58.73）		
饮酒史			0.005	0.944
否	303（58.27）	37（58.73）		
是	217（41.73）	26（41.27）		
结核接触史			0.863	0.353
否	468（90.00）	59（93.65）		
是	52（10.00）	4（6.35）		
粉尘接触史			0.705	0.401



（续表 1）

参数	FQs 敏感组（n=520）	FQs 耐药组（n=63）	χ^2 值	P 值
否	442（85.00）	51（80.95）		
是	78（15.00）	12（19.05）		
治疗史			15.991	<0.001
初治	279（53.65）	17（26.98）		
复治	241（46.35）	46（73.02）		
糖尿病			0.204	0.651
否	417（80.19）	49（77.78）		
是	103（19.81）	14（22.22）		
高血压			0.941	0.332
否	467（89.81）	59（93.65）		
是	53（10.19）	4（6.35）		
艾滋病			—	0.032
否	519（99.81）	61（96.83）		
是	1（0.19）	2（3.17）		
吸毒史			—	0.043
否	514（98.85）	60（95.24）		
是	6（1.15）	3（4.76）		
空洞			5.249	0.022
否	154（29.62）	10（15.87）		
是	366（70.38）	53（84.13）		
咯血			10.692	0.001
否	383（73.65）	34（53.97）		
是	137（26.35）	29（46.03）		
抗痨史			7.740	0.021
否	207（39.81）	15（23.81）		
规则	139（26.73）	17（26.98）		
不规则	174（33.46）	31（49.21）		
MDR			47.081	<0.001
否	396（76.15）	22（34.92）		
是	124（23.85）	41（65.08）		
合并肺外结核			1.882	0.170
否	407（78.27）	54（85.71）		
是	113（21.73）	9（14.29）		

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

将上述 LASSO 回归模型筛选出的 6 个因素民族（赋值：汉族 =0，少数民族 =1）、治疗史（赋值：初治 =0，复治 =1）、艾滋病（赋值：否 =0，是 =1）、吸毒史（赋值：否 =0，是 =1）、咯血（赋值：否 =0，是 =1）、MDR（赋值：否 =0，是 =1）作为自变量，以肺结核患者 FQs 耐药情况为因变量（赋值：敏感 =0，耐药 =1）进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，少数民族、复治、咯血、MDR 是肺结核患者 FQs 耐药的独立危险因素（$P<0.05$），见表 3。

表 3 肺结核患者 FQs 耐药影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for FQs resistance in patients with pulmonary tuberculosis

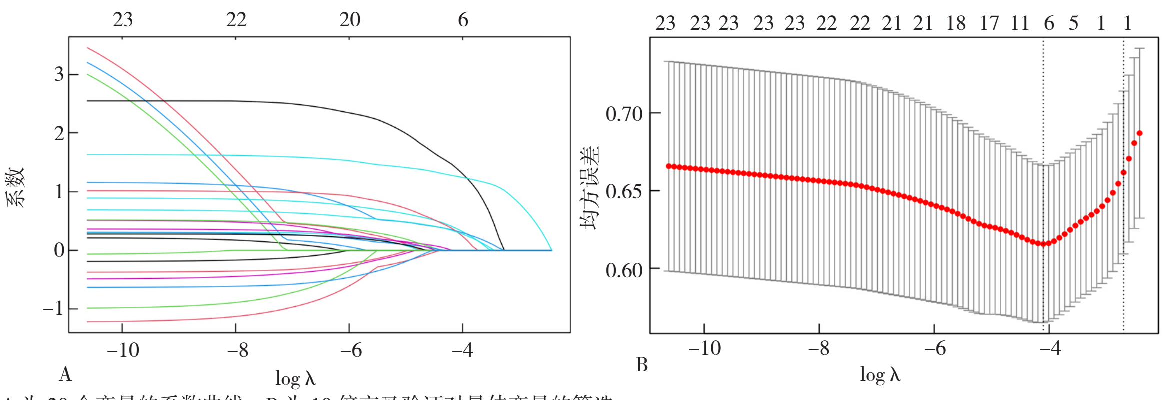
变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
民族（以汉族为参考）	0.838	0.355	5.568	0.018	2.313	1.153~4.640
治疗史（以初治为参考）	0.638	0.323	3.906	0.048	1.892	1.005~3.560
艾滋病	2.392	1.373	3.037	0.081	10.940	0.742~161.295
吸毒史	0.896	0.783	1.307	0.253	2.449	0.527~11.373
咯血	0.663	0.296	5.025	0.025	1.941	1.087~3.465
MDR	1.468	0.303	23.490	<0.001	3.342	2.398~7.862
常量	−3.571	0.314	129.140	<0.001	0.028	

2.5 Nomogram 预测模型的构建

根据多因素 Logistic 回归模型分析结果构建回归方程 Logit（P）=−3.571+0.838× 民族 +0.638× 治疗史 +0.663× 咯血 +1.468×MDR，基于此，建立 FQs 耐药影响因素的 Nomogram 预测模型；该模型的每个变量的端点向上作一条垂直线，对应上方分值，将每个变量的分数相加得出总分，总分向下作一垂线对应最底部预测概率即可得到 FQs 耐药发生的风险，见图 2。

2.6 Nomogram 预测模型的评价与验证

采用 ROC 曲线评估 Nomogram 预测模型效能，AUC 为 0.796（95%CI=0.717~0.876），该模型有较好的预测效果（图 3A）。采用 Bootstrap 法内部重复抽样 1 000

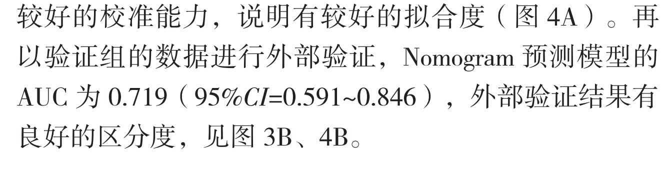


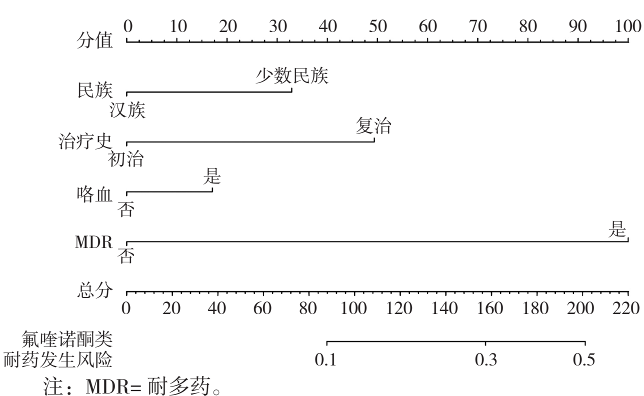
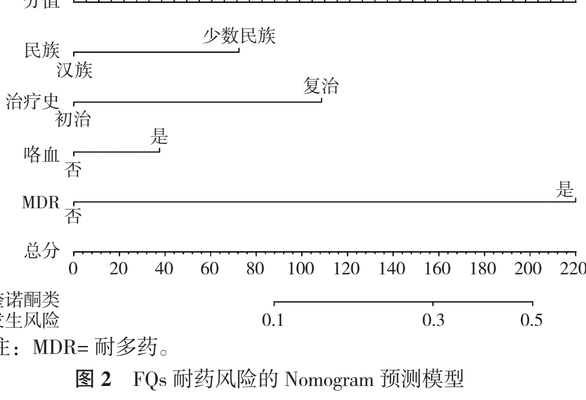
注：A 为 20 个变量的系数曲线，B 为 10 倍交叉验证对最佳变量的筛选。

图 1 LASSO 回归模型筛选特征变量

Figure 1 Screening of feature variables using the LASSO regression model

次进行验证，平均绝对误差为 0.015；采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验对预测模型的校准能力进行评估，结果表明，χ^2=3.426，P=0.489>0.05，模型的预测值与实际观测值之间差异无统计学意义，预测模型具有较好的校准能力，说明有较好的拟合度（图 4A）。再以验证组的数据进行外部验证，Nomogram 预测模型的 AUC 为 0.719（95%CI=0.591~0.846），外部验证结果有良好的区分度，见图 3B、4B。



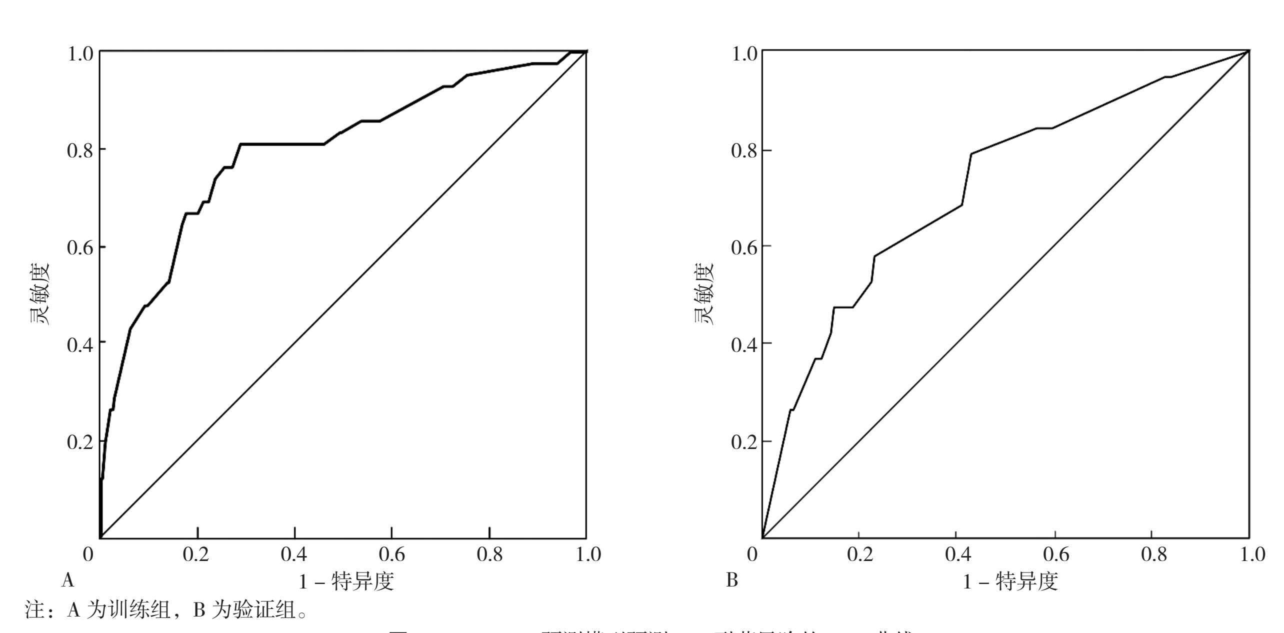
注：MDR= 耐多药。

图 2 FQs 耐药风险的 Nomogram 预测模型

Figure 2 Nomogram prediction model for the risk of FQs resistance

3 讨论

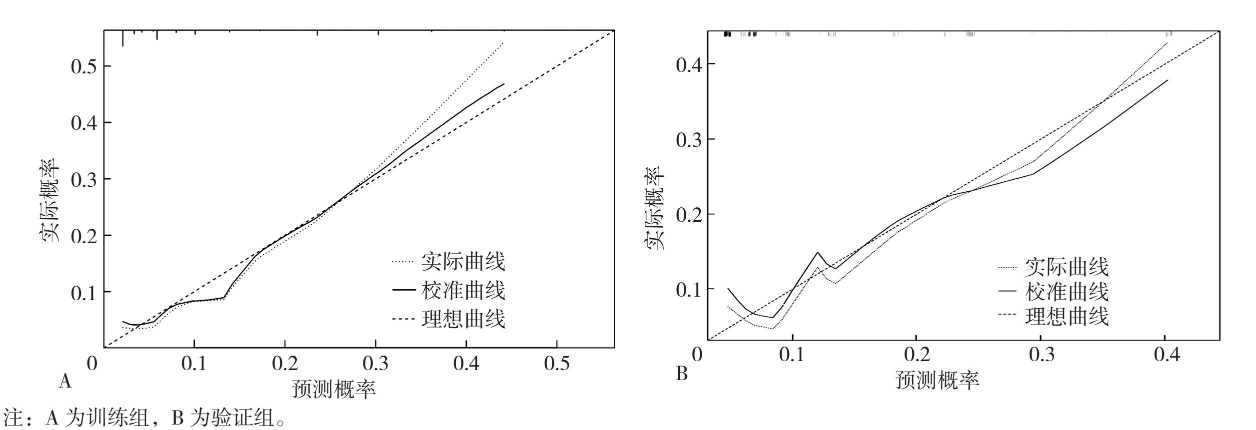
中国是 RR/MDR-TB 高负担国家之一，其传染性强，治疗难度大。WHO 将 FQs 推荐作为治疗 RR/MDR-TB 首选核心药物，近年来，随着在临床上广泛使用，尤其是我国呼吸和结核领域的滥用，耐药率呈逐年上升趋势。若在 RR/MDR-TB 基础上发生 FQs 耐药，则发展成 pre-XDR-TB，甚至 XDR-TB，诊疗周期变长，治愈率降低，对耐药结核病的防控构成严重威胁[1，4]。由此，除对 FQs 进行快速检测外，分析其耐药情况及耐药影响因素至关重要。过去有研究表明 FQs 耐药受多种因素影响，但预测耐药发生的临床预测模型等方面研究仍相对



注：A 为训练组，B 为验证组。

图 3 Nomogram 预测模型预测 FQs 耐药风险的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of the Nomogram to predict the risk of FQs resistance



注：A 为训练组，B 为验证组。

图 4 Nomogram 预测模型预测 FQs 耐药风险的校准曲线图

Figure 4 Calibration plots of the Nomogram to predict the risk of FQs resistance

匮乏，本研究通过 LASSO 回归模型筛选变量，从而构建 Nomogram 预测模型并验证，可为临床的诊疗提供重要参考价值。

本研究 583 例肺结核患者，RR、MDR、pre-XDR、XDR 耐药率分别为 4.50%、21.27%、5.83%、1.20%，与珠海市一项研究结果相近[7]，RR 耐药率低于天津[8]、云南[9]，但 MDR、XDR 耐药率均高于天津[8]、云南[9]、河南[10]等地区的研究；由于医疗条件、经济水平不同，耐药结核病也存在一定地域差异性，贵州省是全国结核病高发省份，耐药结核病的问题也相对严峻。本研究 FQs 耐药率为 10.81%，仅低于一线抗结核药异烟肼、利福平、链霉素、乙胺丁醇耐药率（36.36%、32.76%、21.61%、12.86%），与既往研究者结果相似[8，11]；SONG 等[12]的中国 MDR MTB 耐药特性的一项研究提示 FQs 耐药率在 MDR-TB 中较高，莫西沙星和左氧氟沙星耐药率高达 40%。FQs 耐药的严峻性给 RR/MDR-TB 的治疗带来了困难与挑战[13]。

LASSO 回归是一种基于惩罚函数的模型，可有效压缩回归系数，使用 LASSO 回归能够筛选出最具有代表性的预测因子，可处理具有复共线性数据有偏估计的问题。本研究 LASSO-Logistic 回归分析结果显示，少数民族、复治、咯血、MDR 是肺结核患者 FQs 耐药的独立危险因素。贵州省是少数民族分布比较集中的省份之一，可能由于经济、文化水平的落后、语言交流的障碍，住院患者在出院后误认为是痊愈出院，而对结核病规范化全程治疗知晓匮乏；在甘肃一项 MDR 影响因素分析中显示，少数民族是 MDR 的危险因素（OR=2.56，95%CI=1.24~5.28），但未明确表明是 FQs 耐药的危险因素[14]，该观点还需增加样本量后待研究证实。本研究复治患者 FQs 耐药率（16.03%）显著高于初治患者（5.74%），复治患者是 FQs 耐药的危险因素，与既往研究结果一致[15-17]。这可能与抗结核药常引起各种不良反应使患者难以耐受，未满疗程自行停药有关；或是复治患者在反复治疗过程中，发生交叉感染，与耐药结核病人的接触发生耐药[18]。肺结核患者往往合并肺部空洞，空洞波及肺部血管，致患者咯血。有研究表明，肺部空洞越多，越容易发生耐药可能，考虑此类患者含大量 MTB，耐药菌株发展成优势菌，增加相互传播的机会[11，19-20]。本研究结果显示，MDR-TB 患者更易发生 FQs 耐药，FQs 作为广谱抗菌药，对常见病原体有较好的抗菌活性，被广泛应用于抗感染治疗中；MDR-TB 患者在治疗前可能暴露过 FQs 治疗，或是本身治疗困难，致依从性差，导致耐药[18，21]。呼吁临床医生治疗肺结核患者时，参照 FQs 药敏检测和耐药特征制订规范化治疗，警惕 pre-XDR-TB 与 XDR-TB 的发生。

本研究在 LASSO 回归模型的基础上筛选变量，行多因素 Logistic 回归分析，通过构建 Nomogram 预测模型，可将复杂的多因素 Logistic 回归分析结果可视化，从而通过简单图形展示，来计算 FQs 耐药发生的预测概率。采用 ROC 曲线评估模型的效能，AUC 为 0.796（95%CI=0.717~0.876），这与张奇等[22]研究中构建的粉尘工人肺功能异常的风险预测模型结果接近，说明 Nomogram 模型具有较好的预测价值。本文通过绘制校准曲线，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验来评价预测模型的校准能力，P>0.05，预测模型有较好的校准能力，本研究外部验证也表现出较好的区分度，Nomogram 模型可为 FQs 耐药的发生提供参考价值，临床工作者可根据模型进行个性化的预测，对预测结果给予高风险人群健康宣教与干预，提示患者在治疗过程中要早期、联合、规律、适量、全程用药，进而降低 FQs 耐药率。若不能明确 FQs 是否耐药时，该模型对临床诊断性耐药有一定参考价值。

本研究也存在一定局限性，患者均来自于同一医院的住院患者，对于 FQs 耐药影响因素的分析代表性有限，可在今后研究中增加多家医院及样本量的研究。由于患者信息通过医院病历系统获得，未记录研究对象在入院前是否使用过 FQs 药物，这对于预测 FQs 耐药具有重要参考意义。

综上所述，少数民族、复治、咯血、MDR 是肺结核患者 FQs 耐药的独立危险因素，基于 LASSO-Logistic 构建 Nomogram 模型预测 FQs 耐药具有较好的预测价值。应加强 FQs 耐药危险因素的研究，对于只能检测利福平和异烟肼耐药的地区，以及 FQs 耐药检测不能明确诊断时，该模型能够为临床诊断耐药结核及 RR/MDR-TB 制订合理治疗方案提供新思路，提高 RR/MDR-TB 的治愈率，并针对危险因素采取有效的干预措施，从而控制 pre-XDR-TB 和 XDR-TB 的发生。

作者贡献：秦娅莉负责数据收集、整理、分析，撰写论文；陈静负责设计方案，研究指导，论文修订；李军负责研究指导，审阅文章；王明栋、欧维正负责获取数据及核对数据；邱继瑶、彭燕清负责临床资料解释，文章指导。

本文无利益冲突。

秦娅莉：https://orcid.org/0009-0004-8565-3234

陈静：https://orcid.org/0009-0002-8644-9425

参考文献

[1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [R]. Geneva：World Health Organization，2023.

[2] NAHID P，MASE S R，MIGLIORI G B，et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med，2019，200(10)：

e93-142. DOI：10.1164/rccm.201909-1874ST.
[3] CHEN T C，LU P L，LIN C Y，et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis：a systematic review and meta-analysis［J］. Int J Infect Dis，2011，15（3）：e211-216. DOI：10.1016/j.ijid.2010.11.008.
[4] 詹建，游国庆，何霞，等 . 两种结核分枝杆菌氟喹诺酮类药物耐药性检测方法比较及不一致原因初探［J］. 中国防痨杂志，2023，45（11）：1058-1063. DOI：10.19982/j.issn.1000-6621.20230161.
[5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 肺结核诊断（WS+288-2017）［S］. 中华人民共和国卫生行业标准，2017.
[6] 赵雁林，逄宇 . 结核病实验室检验规程［M］. 北京：人民卫生出版社，2015：174-277.
[7] 朱红琼，丁立，黄雅怡，等 . 2018 年珠海市某医院 227 株结核分枝杆菌药敏特征分析［J］. 现代预防医学，2020，47（11）：2053-2057.
[8] 赵慧，王志锐，巨韩芳，等 . 2020 年天津市肺结核耐药流行病学特征及影响因素分析［J］. 疾病监测，2023，38（1）：57-63. DOI：10.3784/jbjc.202206210286.
[9] 茹浩浩，陈连勇，杨星，等 . 2020 年云南省肺结核病例耐药监测分析［J］. 中国预防医学杂志，2022，23（10）：787-791. DOI：10.16506/j.1009-6639.2022.10.011.
[10] 朱岩昆，苏茹月，常文静，等 . 河南省 1074 株结核分枝杆菌药敏特征分析［J］. 现代预防医学，2022，49（18）：3409-3414. DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202202395.
[11] 于海娟，赵梅，王佳月，等 . 肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐多药结核病的危险因素［J］. 中国感染控制杂志，2020，19（1）：58-62. DOI：10.12138/j.issn.1671-9638.20205260.
[12] SONG Z X，LIU C F，HE W C，et al. Insight into the drug-resistant characteristics and genetic diversity of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in China［J］. Microbiol Spectr，2023，11（5）：e0132423. DOI：10.1128/spectrum.01324-23.
[13] WANG Z R，SUN R，MU C，et al. Characterization of fluoroquinolone-resistant and multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates using whole-genome sequencing in Tianjin，China［J］. Infect Drug Resist，2022，15：1793-1803. DOI：10.2147/IDR.S361635.
[14] 马玲，辜吉秀，李晴，等 . 甘肃省初治肺结核患者耐药现状及耐多药影响因素分析［J］. 中华流行病学杂志，2022，43（7）：1093-1098. DOI：10.3760/cma.j.cn112338-20211117-00896.
[15] ZHAO Y L，XU S F，WANG L X，et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China［J］. N Engl J Med，2012，366（23）：2161-2170. DOI：10.1056/NEJMoa1108789.
[16] PUNGA V V，JAKUBOWIAK W M，DANILOVA I D，et al. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions，Russia［J］. Int J Tuberc Lung Dis，2009，13（10）：1309-1312.
[17] 赵江南 . 结核分枝杆菌对氟喹诺酮耐药现状及危险因素的回顾性临床分析［D］. 济南：山东大学，2015.
[18] 石文卉，初乃惠 . 耐药肺结核患者氟喹诺酮类药物耐药情况及影响因素［J］. 中国防痨杂志，2021，43（9）：905-909. DOI：10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.009.
[19] MULU W，MEKONNEN D，YIMER M，et al. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State［J］. Afr Health Sci，2015，15（2）：368-377. DOI：10.4314/ahs.v15i2.9.
[20] RUMENDE C M. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis［J］. Acta Med Indones，2018，50（1）：1-2.
[21] LIU C H，YANG N，WANG Q，et al. Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant tuberculosis in a Beijing tuberculosis referral hospital［J］. Respirology，2011，16（6）：918-925. DOI：10.1111/j.1440-1843.2011.01990.x.
[22] 张奇，杨志辉，杨甲飞，等 . 粉尘作业工人肺功能异常风险预测模型的建立与验证［J］. 现代预防医学，2023，50（21）：3878-3882，3894. DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202304363.

（收稿日期：2024-02-28；修回日期：2024-04-13）
（本文编辑：康艳辉）